Aus dem Pharmakologischen Institut Rostock
Direktor: Prof. Dr. Keeser

Über die Wirkung von Viburnum prunifolium auf den isolierten Meerschweinchenuterus

Inaugural-Dissertation
zur Erlangung der zahnärztlichen Doktorwürde
der
hohen medizinischen Fakultät
der
Universität Rostock
vorgelegt von

Zahnärztin KÄTHE HEYCK
aus Lübeck

Druck von Paul Bernbeck, Lübeck

1921

Referent: Prof. Dr. Keeser

R. UNIV.
BIBLIOTHEEK
LEIDEN

Meinen Eltern
in Liebe und Dankbarkeit

Digitized by the Internet Archive
in 2026

https://archive.org/details/IA41552721_0044

Über die Wirkung von Viburnum prunifolium auf den isolierten Meerschweinchenuterus.

Von Käthe Heyck.

In den östlichen Staaten von Nordamerika ist die Caprifoliacee Viburnum prunifolium verbreitet, die bei uns unter dem Namen „Amerikanischer Schneeballbaum" bekannt ist. Medizinisch wird von dieser Caprifoliacee die Rinde des Stammes, der Zweige oder Wurzeln in Form von Extrakten benutzt. Klinische Verwendung findet Viburnum prunifolium seit seiner Einführung durch Phares und Jenks (zitiert nach Sollmann[1]). Da bei Erkrankungen des Uterus (Abort, Dysmenorrhoe) das Fluidextrakt eine allgemein beruhigende Wirkung ausüben soll, wurde es in Amerika auch als Linderungsmittel von nervösen Beschwerden während der Schwangerschaft verwendet. In dem Jahrzehnt zwischen 1870 und 1880 war die Anwendung des Viburnum prunifolium sehr ausgedehnt; in diese Zeit fällt auch die Veröffentlichung einer großen Anzahl von Arbeiten über Viburnum prunifolium. Nach 1880 hielt man — z. T. bis zum heutigen Tage — die Schneeballbaumrinde für ziemlich wirkungslos, so daß T. Sollmann (l. c.) meint, die Literatur über diese Droge sei bedeutungslos. Über die pharmakologische Wirkung des Viburnum prunifolium berichtet Chistonis (s. Marfori[2]), daß therapeutische Dosen geringe Toxizität besäßen, große Dosen dagegen am Meerschweinchen einen Zustand leichter, kurz dauernder Somnolenz hervorriefen. Am Froschherzen bewirke Schneeballbaumrinde eine Verminderung der Herzschlagfolge, Vergrößerung der Amplitude und Verlängerung der Systole. Der Blutdruck werde durch intravenöse Injektion des Extraktes von Cortex Viburni prunifolii zum Steigen gebracht, was auf Kontraktion der peripheren Gefäße zurückzuführen sei. P. L. Payne und Sherman (zitiert nach Sollmann l. c.) sahen nach sehr großen Dosen von Schneeballbaumrinde, daß die Ansprechbarkeit des gesamten Nervensystems auf Pharmaka herabgesetzt sei. Besondere Beachtung verdienen die Befunde am isolierten Uterus nach Gaben von Viburnum prunifolium. Marfori (l. c.) sah an diesem Organ lebhafte Kontraktionen in steigender Schnelligkeit sich folgen, wobei

der Muskeltonus unverändert blieb. Er deutete diese Befunde dahin, daß die uteruswirksamen Substanzen von Viburnum prunifolium einen Reiz auf den nervösen Apparat des Uterus ausüben, wodurch autonome Bewegungen des Uterus zustande kämen. Die Histologie des Uterus nach Applikation von Viburnum prunifolium beschreibt F. La Torre[3]. Er fand im mikroskopischen Schnitt komprimierte Uterusgefäße nach Viburnum-Anwendung. — Während in den bisher genannten Abhandlungen über den Einfluß von Viburnum prunifolium auf den Uterus Erscheinungen zur Beobachtung kamen, die sich als erhöhte Kontraktionstätigkeit dieses Organs zusammenfassen lassen, sahen Hager und Becht[4] am Uterus keinerlei Wirkung nach Anwendung von Schneeballbaumrinde. Wohl beobachteten auch diese Autoren gelegentlich Uteruskontraktionen unter der Wirkung von Alkoholextrakten oder von Dekokten von Cortex Viburni prunifolii, aber diese Wirkungen waren 1. nicht regelmäßig reproduzierbar und stellten 2. nach Ansicht der Autoren keine spezifischen Uterusmuskelwirkungen dar, wie sie Pituitrin oder Pilocarpin vergleichsweise hervorrufen. Als Versuchstiere dienten ihnen Kaninchen, Hunde und Katzen, denen Dekokte oder Alkoholextrakte intraperitoneal, intravenös oder subkutan verabfolgt wurden. Auch am isolierten Meerschweinchenuterus konnten Hager und Becht (l. c.) keine Kontraktion oder Erschlaffung des Organs unter dem Einfluß von Viburnum prunifolium beobachten. Zu den gleichen negativen Ergebnissen kam Pilcher[5].

Einer chemischen Analyse ist Viburnum prunifolium wiederholt unterzogen worden. Nach R. Boehm[6] sind in Viburnum prunifolium Harze gefunden worden, außerdem ein nicht näher chemisch charakterisierter Bitterstoff „Viburnin“, ferner Gerbstoff sowie an Säuren: Valeriansäure, Zitronensäure und Apfelsäure. Van Allen[7] und Sherman[8] fanden neben dem Viburnin, das neutrale Reaktion zeigte, bitter schmeckte und sich in Wasser, besser in Äthylalkohol löste, einen braunen, harzigen Stoff von bitterem Geschmack, der sich nicht näher identifizieren ließ. Außer diesen beiden Stoffen ergab die Analyse von Viburnum prunifolium nach van Allen (l. c.) und Sherman (l. c.) eine große Anzahl Säuren: Valeriansäure, Tanninsäure, Oxalsäure, Malonsäure und Zitronensäure. Alkaloidartige Stoffe wurden von ihnen ebenfalls in der Droge gefunden.

Nach Viehoever[9] ließ sich aus Viburnum prunifolium Valeriansäure isolieren, die im Mikroskop als Kupfersalz, Zinksalz und Quecksilbersalz identifiziert wurde. In einem alkoholischen Extrakt von Cortex Viburni prunifolii fanden sich (Heyl und Barkenbus[10]) neben Zucker und Tannin noch Ameisen- und Essigsäure, sowie Valeriansäure als wasserlösliche Bestandteile; ferner konnte aus diesem alkoholischen Extrakt ein nicht glykosidartiges, in Amylalkohol lösliches saures Harz isoliert werden, das leicht Essigsäure und Valeriansäure (6,5 %) bei der Verseifung abspaltet. Ebenfalls wurden von van Allen (l. c.) und Sherman (l. c.) Spuren eines amorphen

Alkaloids gefunden. Heyl und Barkenbus (l. c.) fanden an Alkaloiden im Viburnum prunifolium Hyoscyamin. Werden die Harzbestandteile von Cortex Viburni prunifolii mit Chloroform extrahiert, so erhält man ein sauer reagierendes Harz, das bei der Verseifung ebenfalls Valeriansäure (18 %) abspaltet. Mit Alkohol extrahiert, liefern die Harze der Schneeballbaumrinde keine Valeriansäure, aber große Mengen Essigsäure bei der hydrolytischen Spaltung (Heyl und Barkenbus). Das Hauptinteresse richten die Verfasser 1. auf die verschiedenen Formen, in denen Essigsäure und Valeriansäure in Cortex Viburni prunifolii enthalten sind — es sind nicht nur die freien Säuren darunter verstanden, sondern auch die wasserlöslichen komplexen Ester —, und 2. auf die wasserunlöslichen komplexen harzigen Ester, denn in Extract. fluid. corticis Viburni prunifolii, der üblichen Verschreibungsform dieser Droge, sind diese Substanzen in großer Anzahl und Verschiedenheit der Form enthalten. Nach Ansicht von Heyl und Barkenbus erinnern die Valeriansäure-Ester-Kombinationen in Cortex Viburni prunifolii an gewisse synthetische Baldriansäure-Verbindungen wie Neobornyval (Borneol-isovalerylglykolsäure-ester) oder Gynoval (Iso-valeriansäureester des Isoborneols), mit denen sie den Vorteil gemeinsam haben, daß sie den Magen unverändert passieren können, da für diese Art Verbindungen ein alkalisch reagierendes Medium nötig ist, um Valeriansäure in Freiheit zu setzen.

Gang der eigenen Untersuchungen.

A. Versuchsanordnung.
B. Ergebnisse
   a) chemische,
   b) tierexperimentelle.
C. Diskussion.

Methodisch gingen wir bei der pharmakologischen Auswertung des Viburnum prunifolium so vor, daß wir uns zuerst bemühten, aus einem Fluidextrakt denjenigen Anteil festzustellen, der entweder allein oder wenigstens zum größten Teil die uteruswirksamen Bestandteile enthält. Wir nahmen 25 ccm eines solchen Extraktes und entfernten den Alkohol durch Verdampfen. Der harzige Rückstand wurde auf 20 ccm mit warmem Aqua dest. aufgeschwemmt; darauf wurde diese dunkelbraune wässerige Aufschwemmung an einem isolierten virginellen Uterus eines Meerschweinchens auf seine kontrahierenden oder erschlaffenden Eigenschaften geprüft. Es zeigte sich, daß eine Erschlaffung des Uterusmuskels bereits eintrat, wenn 0,5 ccm des oben beschriebenen Auszugs in 150 ccm Tyrodelösung eingebracht wurden. Ließ man den wässerigen Auszug während 24 Stunden bei Zimmertemperatur stehen, so bildeten sich zwei Phasen: ein weißlicher, flockiger Niederschlag und darüber eine braun gefärbte Flüssigkeit.

Beide Phasen enthalten uteruswirksame Anteile, und zwar verursacht Einwirkung des Bodensatzes auf den virginellen Meerschweinchenuterus eine Erschlaffung, während durch die überstehende braune wässerige Phase eine Kontraktion hervorgerufen wird.

Nachdem somit festgestellt worden war, daß uteruswirksame Bestandteile tatsächlich im Extractum fluidum Corticis Viburni prunifolii vorhanden sind, bestand unsere Aufgabe darin, die lähmende bzw. die erregende Substanz (oder Substanzen) möglichst rein aus der frischen Droge von Viburnum prunifolium zu gewinnen. Es wurden deshalb gleiche Drogenmengen mit Aceton, Xylol und Aqua dest. angesetzt, nach 12stündigem Stehen durch mehrstündiges Erhitzen extrahiert und heiß filtriert. Alle drei Auszüge wurden nun auf ihre Wirksamkeit an isolierten virginellen Meerschweinchenuteri geprüft.

1. Uteruswirksame Bestandteile im Acetonextrakt.

Das gewonnene Filtrat wurde verdampft und der acetonfreie Rückstand mit Äther und Aqua dest. ausgeschüttelt. Aus dem ätherhaltigen Anteil wurde der Äther verdampft und der harzige Rückstand in warmer Tyrode gelöst resp. aufgenommen. Auf den Meerschweinchenuterus bewirkten 5 ccm des in Tyrode aufgenommenen Rückstandes eine geringe Kontraktion; ebenso wirkte der in Aqua dest. aufgenommene Anteil.

Die mit Aceton ausgezogene Rinde wurde ebenfalls auf etwa noch nicht extrahierte uteruswirksame Anteile untersucht. Zu diesem Zweck wurde sie mit Aqua dest. 15 Minuten gekocht und dann filtriert. Es wurde eine trübe, gelblich-braune Flüssigkeit erhalten, von der selbst 10 ccm auf den virginellen Meerschweinchenuterus weder erschlaffend noch kontrahierend wirkten.

2. Uteruswirksame Bestandteile des Xylolextraktes.

Das gewonnene Filtrat wurde ähnlich behandelt wie das erwähnte Filtrat des Aceton-Auszuges. Beim Aufnehmen des Rückstandes, der nach Verjagen des Xylols erhalten wurde, in Äther schieden sich harzartige Substanzen ab, die wir eintrocknen ließen und in warmem Aqua dest. lösten. Die so erhaltene Lösung verursachte, in Mengen von 8—10 ccm zu 150 ccm Tyrode zugesetzt, geringe Kontraktionsbewegungen des isolierten Meerschweinchenuterus. Die übrigen ätherlöslichen Anteile wurden nach Verdampfen des Äthers auf dem Sandbad in Aqua dest. aufgenommen. Auf den Uterus virgineller Meerschweinchen wirkten 7 ccm dieser wässerigen Lösung ebenfalls kontrahierend, und zwar zeigten die Kontraktionen tonischen Charakter. Die in diesem Teil des Auszuges befindlichen Substanzen waren also entweder sehr stark wirksam oder in hoher Konzentration angereichert. Auch hier wurde, wie beim Acetonauszug, die mit Xylol ausgezogene Droge

nach Abfiltrieren des Xylols mit Wasser ausgezogen. Nach 15 Minuten langem Kochen mit Aqua dest. und anschließendem Filtrieren wurde eine Lösung erhalten, von der 6 ccm noch eine geringe Uteruskontraktion hervorriefen. Es waren also nicht alle uteruswirksamen Bestandteile aus der Schneeballbaumrinde durch Xylol ausgezogen. Wir extrahierten daher eine Droge, die bereits mit Xylol ausgezogen war, mit Alkohol und kochten $^3/_4$ Stunde. Nach Verdampfen des Alkohols wurde versucht, die zurückbleibenden Harze in Tyrode (heiß) aufzunehmen, jedoch ließen sich die Harze nicht lösen; trotzdem gingen uteruswirksame Stoffe in Lösung, denn die einem Uterus zugesetzte Lösung des genannten Rückstandes führte zu einer leichten Erschlaffung des Uterus.

3. Uteruswirksame Bestandteile der mit Aqua dest. extrahierten Cortex Viburni prunifolii.

Das wässerige Filtrat, das auf die gleiche Art erhalten worden war, wie die mit Aceton und Xylol gewonnenen (s. o.), bewirkte am virginellen Meerschweinchenuterus eine Kontraktion. Zog man den Rückstand der schon mit Aqua dest. ausgelaugten Rinde mit heißem Alkohol aus, verjagte den Alkohol und nahm den Rückstand in Aqua dest. auf, so zeigte sich am Meerschweinchenuterus nach Zusatz von 7 ccm eine leichte Erschlaffung. — Die bisherigen Versuche haben also ergeben, daß mittels Xylolauszugs (in schwächerem Grade auch bei Auskochen mit Wasser) aus Cortex Viburni prunifolii eine oder auch mehrere Substanzen gewonnen werden, die am Meerschweinchenuterus Kontraktion hervorrufen. In der mit Xylol (bzw. mit kochendem Wasser) ausgezogenen Rinde des Schneeballbaums bleiben dagegen ein oder mehrere Stoffe zurück, die nach Kochen mit Alkohol und Verjagen desselben in Wasser löslich sind und auf den virginellen Meerschweinchenuterus erschlaffend wirken. Cortex Viburni prunifolii enthält somit anscheinend sowohl Stoffe, die kontrahierend, als auch solche, die erschlaffend auf den Meerschweinchenuterus wirken.

Wir unterzogen daher den auf die beschriebene Weise gewonnenen Xylolauszug einer genaueren Analyse seiner Bestandteile: die zerkleinerte Droge wurde mit Xylol 24 Stunden bei Zimmertemperatur stehen gelassen, dann eine Stunde lang mit Rückflußkühler gekocht und filtriert. Das Xylol brachten wir darauf zur Verdampfung. Den so erhaltenen Rückstand schüttelten wir mit Wasser und Chloroform aus. Ließ man nun von der Chloroformphase das Chloroform verdampfen und nahm den Rückstand in Tyrode auf, so ergab eine Prüfung dieser Tyrodelösung auf den virginellen Meerschweinchenuterus eine langsam ansteigende Kontraktion. Versuchte man den oben erwähnten Rückstand nach Verjagen des Chloroforms mit Petroläther auszuschütteln, so konnten die nach Verjagen des Petroläthers zurückbleibenden Harze nicht in Tyrode zur Lösung

gebracht werden. Trotzdem zeigte auch diese Tyrodelösung auf den Meerschweinchenuterus eine kontraktionserregende Wirkung. Eine Prüfung dieser Tyrodelösung, die die wasserlöslichen Bestandteile der in Petroläther übergegangenen Stoffe des Viburnum nach Auszug mit Xylol enthielt, auf ihren Säuregrad ergab eine neutrale bis schwach alkalische Reaktion gegen Lackmuspapier. Diese Tyrodelösung zeigte weiter mit Lugolscher Lösung und Meyers Alkaloidreagens einen schwach positiven Ausfall. Bei Wiederholung dieser Versuche zeigte sich stets, daß aus der Petrolätherphase eine Substanz in Tyrode gelöst wurde, die auf den Meerschweinchenuterus kontrahierend wirkt. Schüttelte man dagegen nicht mit Petroläther (s. o.) aus, sondern mit Aqua dest., so wurde eine Uteruswirkung vermißt.

Die mikroskopische Untersuchung des Rückstandes, der nach Verdampfen des Petroläthers erhalten wurde, ergab, daß es sich um nur eine Substanz handelt, und diese konnte nach dem von Viehoever (l. c.) angegebenen Verfahren als Valeriansäure identifiziert werden.

Die Substanz mit kontrahierender Wirkung auf den Uterus war somit gefunden. Nunmehr mußte eine Fraktion gesucht werden, die den lähmenden Stoff möglichst rein enthielt. Daher wurde der Drogenrückstand (nach Xylolbehandlung) nach dem Auskochen mit Alkohol durch Kochen mit Natriumbicarbonatlösung alkalisch gemacht. Prüfte man nun das Filtrat am Meerschweinchenuterus, so bewirkte Zusatz von 5 ccm des Filtrats eine starke Erschlaffung. Die mikroskopische Untersuchung des getrockneten Rückstands dieser erschlaffend wirkenden Fraktion zeigte in großer Menge Kristalle, die nach dem von Viehoever (l. c.) angegebenen Verfahren ebenfalls als Baldriansäure identifiziert werden konnten. Die Vermutung lag somit nahe, daß die pharmakologischen Wirkungen von Cortex Viburni prunifolii — wenigstens in sehr erheblichem Grade — durch ihren Gehalt an Baldriansäure bedingt werden, und es ergab sich hieraus die Notwendigkeit, die genannte Säure, über deren Wirkung auf den isolierten Uterus bisher wenig bekannt ist, genauer zu untersuchen. Es wurden daher Versuche mit chemisch reiner Baldriansäure unternommen.

Aus dem Literaturstudium der pharmakologischen Wirkung des Baldrians geht hervor, daß Baldrianpräparate als Sedativa für das Zentralnervensystem anzusprechen sind. P. Marfori (l. c.) berichtet von dem Baldrianöl, daß es krampflindernd und beruhigend wirke; kleine Dosen dieses Öles hätten eine erregende und den Blutdruck steigernde Wirkung, während therapeutische Dosen sogar imstande seien (Binz, s. Marfori l. c.), die Reflexerregbarkeit und Strychnin- und Bruzinkrämpfe stark zu mildern.

Die Versuche mit Baldriansäure wurden an Blutegelmuskeln nach Entfernung der Nerven sowie an virginellen Meerschweinchenuteri ausgeführt. Mit Hilfe dieser Versuche konnte festgestellt werden, daß die reine Baldriansäure sowohl erregende wie erschlaffende Uteruswirkungen besitzt. Die Versuchsanordnung wurde so gewählt,

daß zu je 100 ccm Tyrode oder Froschringer (je nachdem als Objekt Meerschweinchenuteri oder entnervte Ringmuskeln von Blutegeln verwendet wurden)

0,0002	ccm		chemisch reine Baldriansäure
0,02	ccm		
0,05	ccm		
0,07	ccm		
0,1	ccm	oder	
5	ccm		

zugesetzt wurden.

Die Ansätze mit Tyrodelösung wurden auf konstanter Temperatur von 37 ° gehalten. Die mit Schleifenkymographion gewonnenen Kurven ergaben für die angesetzten Baldriansäurelösungen, deren saure Reaktion bis zur Neutralität mit NaOH abgestumpft worden war, folgendes Bild:

0,0002 % bis
0,02 %: Anfangs kurz dauernde Kontraktion mit nachfolgender Erschlaffung sowohl für Meerschweinchenuterus wie Blutegelmuskel.
0,05 %: Zunächst starke Kontraktion, dann lang anhaltende Erschlaffung bei beiden Testobjekten.
0,07 %: Anfangs Erschlaffung, dann Kontraktion bei beiden Testobjekten; bisweilen umgekehrt.
0,1 %: Glich der Kurve von 0,07 %, nur stärkere Erschlaffung und stärkere Kontraktion bei beiden Testobjekten.
5 %: Vollständige Lähmung beider Testobjekte.

Da eine unter Umständen starke Erregung durch chemisch reine Baldriansäure am Uterus virgineller Meerschweinchen beobachtet werden konnte, zogen wir zum Vergleich solche Uterina mit heran, deren kontrahierender Einfluß auf den Uterus bekannt ist. Nach Feststellung der minimal wirksamen Dosis von Pituglandol für einen virginellen Meerschweinchenuterus wurde eine noch um etwas kleinere Menge Pituglandol einem solchen Muskelstück zugesetzt, das in 0,05 % Valeriansäure Erschlaffung zeigte. Tatsächlich wurde diese Erschlaffung durch Pituglandol aufgehoben, denn es schloß sich eine Kontraktion an. Mit Gynergen konnte die Wirkung einer 0,1 %igen Valeriansäurelösung auf einen virginellen Meerschweinchenuterus, die in Erschlaffung besteht, umgekehrt werden: 1 ccm Gynergen hob die durch 0,1 %ige Valeriansäure verursachte Erschlaffung auf und brachte Kontraktion zustande. Brachte man nun den Uterus in 1 %ige Valeriansäure, so erschlaffte er wieder, aber diese Erschlaffung war durch neu hinzugefügtes Gynergen (1 ccm) nicht mehr in Kontraktion umzuwandeln. Es ist also die lähmende Wirkung einer 1 %igen

Valeriansäure so stark, daß Zusatz von 1 ccm Gynergen wirkungslos bleibt. Auch die Lähmung, die durch eine 0,5 %ige Lösung Valeriansäure hervorgerufen wird, ist so stark, daß sie durch 1 ccm Gynergen nicht mehr aufgehoben werden kann. Bei 0,1 %iger Valeriansäurelösung ist also die Uteruslähmung etwa so stark, daß sie durch 1 ccm Gynergen aufgehoben werden kann.

Da die Baldriansäure vermutlich im Organismus chemischen Umsetzungen unterliegt, so suchten wir nach derartigen Verbindungen, soweit sie bereits bekannt sind, und prüften ihre Wirkung auf den isolierten virginellen Meerschweinchenuterus. Verbindungen der genannten Art sind z. B.:

1. d — Argininnitrat,
   Guanidinamino — Valeriansäure
2. d — Ornithin-di-hydrochlorid,
   d — α — δ — Diaminovaleriansäuredihydrochlorid
3. d — l — Valin,
   α — Aminoisovaleriansäure.

Von diesen Stoffen stellten wir aequimolare Lösungen, entsprechend einer 0,07 %igen Valeriansäurelösung, in Tyrode her.

Durch 0,07 %ige Valeriansäurelösung wurde ein virgineller Meerschweinchenuterus zur Kontraktion gebracht, nachdem die anfängliche Erschlaffung abgeklungen war (s. o.). Dieses Muskelstück wurde nun mit Tyrode ausgewaschen, bis der Uterus wieder eine gleichmäßige Eigenkontraktion schrieb. Dann brachten wir den Uterus in 0,12 %ige Argininlösung; es wurde eine geringe Erschlaffung beobachtet. Mit neuen Uterispräparaten wurden die entsprechenden Versuche mit Ornithin und Valin angesetzt mit dem Ergebnis, daß Ornithin kontrahierend und Valin erschlaffend in diesen einer 0,07 %igen Valeriansäurekonzentration entsprechenden Lösungen wirkte.

Sowohl die Valeriansäurelösung wie auch die Argininlösung, Ornithinlösung und Valinlösung mußten für jeden Versuch frisch hergestellt werden, da ältere Lösungen, wie wir feststellten, wirkungslos (durch Zersetzung?) waren. Des weiteren untersuchten wir die bisher beobachtete verschiedenartige Wirkungsweise der drei genannten Stoffe unter Änderung der Konzentration und stellten hierbei folgende Lösungen her:

Argininnitrat	Ornithin	Valin
0,6 %	0,45 %	0,4 %
0,3 %	0,22 %	0,2 %
0,15 %	0,11 %	0,1 %
0,07 %	0,05 %	
0,01 %		

Hierbei zeigte sich folgendes:

Die Wirkungen auf den Uterus virgineller Meerschweinchen waren bei den höheren Konzentrationen (0,6 %; 0,45 % bzw. 0,4 %) ausgezeichnet durch sehr starke Ausschläge um eine Mittellage, die nicht über oder unter der Kontraktionshöhe lag, die der Uterus als Eigenbewegung in reiner Tyrode geschrieben hatte. Bei den niedrigen Konzentrationen (0,15 %; 0,11 % bzw. 0,1 %) ließ die Einwirkung der drei Stoffe auf den virginellen Meerschweinchenuterus eine langsam zunehmende Erschlaffung erkennen.

Außerdem wurde folgendes beobachtet:

Wenn der Uterus zwecks Auswaschen der gerade geprüften Lösung in Tyrode gebracht wurde, so trat hierbei stärkste Kontraktion des Uterus bei allen drei genannten Stoffen auf. Es treten also bei Argininnitrat, Ornithin und Valin sogenannte „Phasenwirkungen" auf. Derartige Wirkungen wurden bereits bei sehr vielen Substanzen beobachtet und zeigen ein sehr vielgestaltiges Bild. So gibt es Stoffe, deren Wirkungen während der Giftanwesenheit vorübergehen; hierauf machte als erster W. Straub[11] aufmerksam. Diese Wirkungen wiederholen sich unter Umständen während der Giftanwesenheit; so kann es unter Adrenalinwirkung im Verlauf von 2 Stunden zu 6 starken, lang dauernden Gefäßkontraktionen kommen, die mit Zuständen der Erschlaffung abwechseln. Des weiteren treten aber auch dann, wenn Gifte durch physiologische Salzlösungen aus dem Versuchsobjekt ausgewaschen werden, häufig 2- oder mehrphasische Wirkungen („Auswaschwirkungen") auf. Rentz[12] glaubt, daß für die Wirkung der meisten „Phasenstoffe" nicht die Vorgänge ihres Eindringens und Austretens und auch nicht die Stoffe an sich in erster Linie in Betracht kommen, daß also — wenigstens nicht immer — das Bestehen eines Gefälles („Potentials" nach W. Straub) maßgebend ist, sondern die durch das Gift bedingte plötzliche Änderung der Lebensbedingungen den Funktionszustand der Zellen und Gewebe ändert.

Auf Grund der genannten Befunde unterzogen wir auch die Baldriansäure einer Nachprüfung darauf, ob sie die Eigenschaften eines Phasengiftes aufweist: Auf Meerschweinchenuteri ließen wir Konzentrationen von 0,001 % bis 0,1 % reiner Baldriansäure einwirken und wuschen dann in Tyrode aus. Es wurde niemals beobachtet, daß im Augenblick des Auswaschens eine Wirkungsänderung (sei es Kontraktion oder Erschlaffung) eintrat.

Zusammenfassend ergibt sich also:

1. Viburnum prunifolium wirkt — abhängig von der Konzentration — kontrahierend oder erschlaffend auf den virginellen Meerschweinchenuterus. Der wirksame Bestandteil hierin ist — zum wenigsten in sehr erheblichem Grade — Valeriansäure. Höhere Konzentrationen Valeriansäure (über 1 %) erzeugen Lähmung, niedrigere anfangs Erschlaffung, dann Kontraktion; in weniger als 0,07 %iger Konzentration tritt zunächst Kontraktion, dann Erschlaffung auf. Die stärkste Kontraktionswirkung wurde bei 0,05 % beobachtet.

2. Von Argininnitrat (Guanidin-amino-valeriansäure), Ornithindihydrochlorid (α-δ-Diamino-valeriansäure-dihydrochlorid) und Valin (α-Aminoisovaleriansäure) wirken Arginin und Valin erschlaffend, Ornithin kontrahierend auf den virginellen Meerschweinchenuterus, wenn ihre Konzentration einer 0,07 %igen Valeriansäurelösung entspricht. In niedrigeren Konzentrationen wirken die genannten Stoffe erschlaffend, in höheren verursachen sie eine starke Zunahme der Kontraktionen ohne Tonuserhöhung.

3. Die unter 2. genannten Verbindungen zeigen ferner Phasenwirkungen, während Valeriansäure dies nicht tut.

Am Schlusse dieser Ausführungen erlaube ich mir, allen zu danken, die mich bei meiner Arbeit unterstützt haben. Besonderen Dank schulde ich Herrn Prof. Dr. Keeser sowohl für die Anregung zu dieser Arbeit als auch für die jederzeit gern erteilten Ratschläge.

Literaturverzeichnis.

1. Sollmann, Torald: A manual of pharmacology and its applications to therapeutics and toxicology, S. 474 (1930).
2. Marfori, P.: Lehrbuch der klinischen Pharmakologie, übersetzt von Bachem, S. 410 und 534 (1928).
3. La Torre, F.: Gynäkologische Rundschau, Bd. 6, 359 (1912).
4. Hager, B. H., and Becht, F. C.: Journal of Pharmacology, Bd. 13, S. 61 (1919).
5. Pilcher: Journal of pharmacol., Bd. 8, S. 110 (1916).
6. Boehm, R.: Lehrbuch der allgem. und spez. Arzneiverordnungslehre für Ärzte und Studierende, S. 283 (1903).
7. van Allen: Americ. Journ. of pharmacology, Bd. 52, S. 439 (1880).
8. Sherman: Rpts. Royal Coll. Phys. Lab. Edinburgh, Bd. 6 (1897).
9. Viehoever: Journ. of Americ. Pharmacology Assoc., Bd. 7, S. 944 (1918).
10. Heyl, Fr. W., and Barkenbus, Charles: Journ. of the Americ. Chemic. Soc., Bd. 42, Teil II, S. 1744 (1920).
11. Straub, W.: Zentralblatt für Physiol., 19, 302 (1905). Arch. für die ges. Physiol., 119, 127 (1907).
12. Rentz, Ed.: Arch. f. exp. Path. und Pharmakol., 141, 183 (1929).

Lebenslauf.

Am 29. April 1907 wurde ich, Käthe Theodora Heyck, als Tochter des damaligen Seminarlehrers und jetzigen Schulrats Karl Heyck zu Lübeck geboren. Ich besuchte dortselbst die Ernestinenschule und ab Untertertia die Studienanstalt realgymnasialer Richtung der Ernestinenschule. Am 16. März 1927 erhielt ich mein Reifezeugnis. Im Sommersemester 1927 studierte ich zunächst in Marburg Naturwissenschaften. Dann widmete ich mich dem Studium der Zahnmedizin, zunächst in Heidelberg (Wintersemester 1927/28 und Sommersemester 1928), wo ich am 1. November 1928 die zahnärztliche Vorprüfung bestand. Im Wintersemester 1928/29 studierte ich in München und vom Sommersemester 1929 bis zum Wintersemester 1930 in Rostock, wo ich von Ostern 1930 bis Oktober 1930 an der Universitäts-Zahnklinik famulierte. Am 22. Dezember 1930 bestand ich in Rostock die zahnärztliche Prüfung.